

С.А. ЛУКЬЯНОВ<sup>1</sup>, С.В. СЕРГИЙКО<sup>1</sup>,  
С.Е. ТИТОВ<sup>2,3</sup>, Ю.А. ВЕРЯСКИНА<sup>2</sup>



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПАНЕЛЕЙ В ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Южно-Уральский государственный медицинский университет<sup>1</sup>, г. Челябинск,

Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения

Российской академии наук<sup>2</sup>, г. Новосибирск,

Акционерное общество «Вектор-Бест»<sup>3</sup>, г. Новосибирск,

Российская Федерация

**Цель.** Оценить возможность молекулярно-генетического классификатора в дооперационной диагностике рака щитовидной железы по окрашенным цитологическим препаратам, полученным при тонкоигольной аспирационной биопсии из узлов щитовидной железы.

**Материал и методы.** Сопоставлены результаты цитологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований у 138 пациентов. Для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны окрашенные стекла с цитологическим материалом из узлов щитовидной железы пациентов, с дооперационными цитологическими заключениями, соответствующими по классификации Bethesda (2017) IV, V и VI группе. Все пациенты были оперированы в Областном центре эндокринной хирургии или Областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины г. Челябинска, где им был установлен заключительный гистологический диагноз. На основании результатов молекулярно-генетического исследования препараты были разделены на 4 группы: доброкачественный узел; фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности; папиллярный рак; фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности. Результаты молекулярно-генетических исследований были сопоставлены с дооперационным цитологическим и послеоперационным гистологическим заключениями.

**Результаты.** При раке щитовидной железы совпадение результатов дооперационного молекулярно-генетического и послеоперационного гистологического исследований установлено в 53 (38,4%) случаях (истинно положительный результат), а расхождение – в 10 (7,2%) (ложноположительный результат). В 72 (52,2%) случаях при доброкачественных опухолях не было выявлено молекулярно-генетических маркеров злокачественности (истинно отрицательный результат), в 3 (2,2%) случаях рак был пропущен (ложноотрицательный результат).

Прогностическая ценность положительного результата молекулярно-генетического исследования составила 84,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 96%.

**Заключение.** Молекулярно-генетическое тестирование с использованием обычно приготовленных окрашенных мазков может с высокой точностью различать злокачественные и доброкачественные узлы щитовидной железы, что позволит повысить качество дооперационной дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы и снизить количество необоснованных операций.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, молекулярно-генетическое исследование, микро РНК, классификация Bethesda

**Objective.** To assess the possibility of a molecular genetic classifier in the preoperative thyroid cancer diagnosis using colored cytological preparations obtained during fine needle aspiration biopsy of thyroid nodes.

**Methods.** The results of cytological, histological and molecular genetic studies of patients (n=138) were compared. To conduct a molecular genetic study, colored glasses with cytological material from the thyroid nodes of patients were selected, the preoperative cytological conclusions corresponding to the classification of Bethesda (2017) group IV, V, and VI. All patients were operated on at the Regional Center of the Endocrine Surgery or the Regional Oncology and Nuclear Medicine Clinical Center in Chelyabinsk, where a final histological diagnosis was made. To determine agreement of preoperative cytological and postoperative histological conclusions the specimens were divided into 4 groups: a benign node; a follicular tumor without malignancy markers; papillary cancer; and a follicular tumor with malignancy markers.

**Results.** In thyroid cancer, the coincidence of the results of the preoperative molecular genetic and postoperative histological studies was found in 53 (94.6%) cases (a true positive result), and a discrepancy – in 10 (7.2%) (a false positive result). In 72 (52.2%) cases in benign tumors, no molecular genetic markers of malignancy were detected (a true negative result), in 3 (2.2%) cases the cancer was missed (a false negative result).

The prognostic value of a positive result of a molecular genetic study was 84.1%, and the prognostic value of a negative result – 96%.

**Conclusions.** Molecular genetic testing using commonly prepared colored smears can determine accurately the malignant and benign thyroid nodules, thereby it lets improving the quality of pre-operative differential diagnosis of the thyroid nodules and reduce the number of unreasonable operations.

**Keywords:** *thyroid cancer, fine needle aspiration biopsy, molecular genetic study, micro-RNA, Bethesda classification*

**Novosti Khirurgii. 2020 May-Jun; Vol 28 (3): 284-289**

**Prospects of Molecular Genetic Panels Use in the Preoperative Differential**

**Diagnosis of Nodular Lesions of the Thyroid Gland**

**S.A. Lukyanov, S.V. Sergiyko, S.E. Titov, Yu.A. Veryaskina**

The articles published under CC BY NC-ND license



### Научная новизна статьи

Оценена возможность молекулярно-генетического классификатора в дооперационной диагностике рака щитовидной железы по окрашенным цитологическим препаратам, полученным при тонкоигольной аспирационной биопсии из узлов щитовидной железы. Показано, что данный метод диагностики может с высокой точностью различать злокачественные и доброкачественные узлы щитовидной железы и позволяет снизить количество необоснованных операций.

### What this paper adds

The possibility of the molecular genetic classifier in the preoperative diagnosis of the thyroid cancer by stained cytological preparations obtained at fine needle aspiration from thyroid nodes has been evaluated. This diagnostic method is shown to be able to distinguish with high accuracy malignant and benign nodes of the thyroid gland and to reduce the number of unreasonable operations.

### Введение

В соответствии с клиническими рекомендациями, пациенты с узлами щитовидной железы, имеющими IV, V и VI группу цитологического заключения по классификации Bethesda (2017), подвергаются хирургическому лечению [1, 2]. При этом от 70% до 80% узлов щитовидной железы в конечном итоге по результатам послеоперационного гистологического исследования оказываются доброкачественными, а сама операция — ненужной [3]. Риск послеоперационных осложнений и послеоперационный гипотиреоз, требующий пожизненной заместительной гормональной терапии, существенно снижают качество жизни пациентов [4]. К этому следует добавить психологическую потерю здоровья и неудобство, связанное с необходимостью частых визитов к врачу [5].

С целью улучшения предоперационной диагностики узловых образований щитовидной железы, в последние 5 лет за рубежом были разработаны различные молекулярно-генетические панели, наиболее известные из них Afirma-GEC, ThyroSeq v2, ThyGenX/ThyraMIR и RosettaGX [6, 7]. Опыт применения этих панелей в России небольшой и подразумевает необходимость отправки биологического материала в другую страну, кроме того, они имеют высокую стоимость.

В настоящее время в России создан оригинальный диагностический молекулярный классификатор, основанный на анализе экспрессии 11 микроРНК, 4 мРНК, мутации V600E в гене BRAF и отношения митохондриальной и ядерной ДНК (Патент на изобретение 2548773). Первый опыт использования диагностической

панели показал ее высокую информативность, а в качестве материала для анализа используются нуклеиновые кислоты, выделенные из соскобов окрашенных цитологических препаратов [8, 9].

**Цель.** Оценить возможность молекулярно-генетического классификатора в дооперационной диагностике рака щитовидной железы по окрашенным цитологическим препаратам, полученным при тонкоигольной аспирационной биопсии из узлов щитовидной железы.

### Материал и методы

Сопоставлены результаты цитологических, гистологических и молекулярно-генетических исследований у 138 пациентов. Самому младшему пациенту было 18 лет, старшему — 78, медиана возраста — 54 [35,3; 74] года, соотношение мужчин и женщин 1:7,3. Для проведения молекулярно-генетического исследования были отобраны окрашенные стекла с цитологическим материалом из узлов щитовидной железы пациентов, с дооперационными цитологическими заключениями, соответствующими по классификации Bethesda (2017) IV, V, и VI группе. Группу пациентов с цитологическим заключением Bethesda IV составили 77 (55,8%), Bethesda V — 51 (36,9%), Bethesda VI — 10 (7,2%) человек. Все пациенты были оперированы в Областном центре эндокринной хирургии или Областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины г. Челябинска, где им был установлен заключительный гистологический диагноз. На основании результатов молекулярно-генетического исследования препараты были разделены на 4 группы: доброкачественный узел (ДУ); фолликулярная опухоль без маркеров злокаче-

ственности (ФО-БМЗ); папиллярный рак (ПР); фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности (ФО-МЗ). ДУ и ФО-БМЗ вместе составили группу доброкачественных опухолей (ДО), ПР и ФО-МЗ вместе составили группу злокачественных опухолей (ЗО). Результаты молекулярно-генетических исследований были сопоставлены с дооперационным цитологическим и послеоперационным гистологическим заключениями. Были рассчитаны чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР) и предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР) генетического исследования.

### Статистика

Обработку данных проводили в программе Excel (Microsoft) либо STATISTICA 9.1 (StatSoft Inc., США). Диагностические характеристики рассчитывали по формулам: Специфичность=ДОР/(ДОР+ЛПР); Чувствительность=ДПР/(ДПР+ЛОР); Предсказательная ценность положительного результата (ПЦПР)=ДПР/(ДПР+ЛПР); Предсказательная ценность отрицательного результата (ПЦОР)=ДОР/(ДОР+ЛОР), где ДПР — достоверно положительные результаты, ЛПР — ложно положительные результаты, ДОР — достоверно отрицательные результаты, ЛОР — ложно отрицательные результаты. В качестве референсного («истинного») диагноза использовали гистологическое заключение.

### Результаты

В результате послеоперационного гистологического исследования удаленных препаратов получены следующие заключения: коллоидный узел — 37 (26,8%), фолликулярная аденома — 38 (27,5%), неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа (NIFTP) — 7 (5,1%), папиллярный рак — 45 (32,6%), фолликулярный

рак — 11 (8%). Результаты послеоперационных гистологических исследований в категориях дооперационных цитологических заключений представлены в таблице 1.

Из 77 пациентов с предоперационным цитологическим заключением Bethesda IV диагноз рака в последующем был гистологически подтвержден лишь у 18 (23,4%), в категории Bethesda V — у 32 (62,7%), а с заключением Bethesda VI — в 6 (60%) случаях. Общий ложноположительный результат цитологического исследования составил 82 из 138 (59,4%).

При проведении молекулярно-генетических исследований цитологических стекол этих пациентов заключение ДУ было получено у 10 (7,2%) пациентов и подтвердилось послеоперационным гистологическим исследованием во всех случаях. ФО-БМЗ по результатам молекулярно-генетических исследований диагностирована у 65 (47,1%), что соответствовало доброкачественному гистологическому диагнозу в 62 (95,4%) и не соответствовало в 3 (4,6%), где в одном случае выявлен папиллярный и в двух — минимальноинвазивный вариант фолликулярного рака щитовидной железы. В группу с молекулярно-генетическим заключением ПР попали 46 (33,3%) пациентов. Послеоперационный гистологический диагноз рака в этой группе подтвержден у 41 (89,1%) и не подтвержден у 5 (10,9%), среди которых у 4 пациентов была диагностирована NIFTP. Молекулярно-генетическое заключение ФО-МЗ было получено в 17 (12,3%) случаях. Послеоперационное гистологическое исследование подтвердило наличие рака у 12 (70,6%) из них, в остальных 5 (29,4%) случаях были получены доброкачественные (ложноположительные) заключения (таблица 2).

Таким образом, при раке щитовидной железы совпадение результатов дооперационного молекулярно-генетического и послеоперационного гистологического исследований установлено в 53 (38,4%) случаях (истинно положительный результат), а расхождение — в 10 (7,2%) (лож-

Таблица 1

#### Распределение гистологического строения узлов щитовидной железы в категориях дооперационных цитологических заключений (Bethesda, 2017)

Гистологическое заключение	Bethesda IV (n=77)	Bethesda V (n=51)	Bethesda VI (n=10)
Доброкачественные образования			
коллоидный узел	27 (35,1%)	9 (17,6%)	1 (10%)
фолликулярная аденома	29 (37,7%)	7 (13,7%)	2 (20%)
NIFTP	3 (3,9%)	3 (5,9%)	1 (10%)
Всего доброкачественных	59 (76,6%)	19 (37,3%)	4 (40%)
Злокачественные опухоли			
папиллярный рак	7 (9,1%)	32 (62,7%)	6 (60%)
фолликулярный рак	11 (14,3%)	0	0
Всего злокачественных	18 (23,4%)	32 (62,7%)	6 (60%)

Таблица 2

**Соответствие результатов послеоперационных гистологических исследований дооперационным молекулярно-генетическим заключениям**

Гистологическое заключение	Доброкачественный узел n=10	Фолликулярная опухоль без маркеров злокачественности (n=65)	Папиллярный рак (n=46)	Фолликулярная опухоль с маркерами злокачественности (n=17)
<b>Доброкачественные образования</b>				
коллоидный узел	10 (100%)	23 (35,4%)	1 (2,2%)	3 (17,6%)
фолликулярная аденома		36 (55,4%)		2 (11,8%)
неинвазивная фолликулярная опухоль с ядрами папиллярного типа		3 (4,6%)	4 (8,7%)	
Всего доброкачественных	10 (100%)	62 (95,4%)	5 (10,9%)	5 (29,4%)
<b>Злокачественные опухоли</b>				
папиллярный рак	0	1 (1,5%)	41 (89,1%)	3 (17,6%)
фолликулярный рак	0	2 (3,1%)		9 (52,9%)
Всего злокачественных	0	3 (4,6%)	41 (89,1%)	12 (70,6%)

ноположительный результат). В 72 (52,2%) случаях при доброкачественных опухолях не было выявлено молекулярно-генетических маркеров злокачественности (истинно отрицательный результат), в 3 (2,2%) случаях рак был пропущен (ложноотрицательный результат).

При сопоставлении результатов цитологических и молекулярно-генетических исследований было установлено, что в группе пациентов с цитологическим заключением Bethesda IV диагноз рака щитовидной железы на основании генетического исследования был заподозрен в 21 (27,3%), при Bethesda V – в 35 (68,6%), Bethesda VI – в 7 (70%) случаях (таблица 3).

### Обсуждение

Считается, что для клинического применения молекулярно-генетическое тестирование должно обладать не только значительной чувствительностью и специфичностью, но и высокими ПЦОР и ПЦПР. Статистически тест должен иметь ПЦОР не менее 94% с остаточным риском злокачественности менее 6% (как при цитологическом заключении Bethesda II) [3, 10]. По сути, этот показатель будет определять, насколько безопасным будет клиническое на-

блюдение вместо диагностической операции. В настоящее время нет единого мнения о том, какое минимальное значение должна иметь ПЦПР для изменения клинического решения в сторону рекомендации хирургического лечения. Поскольку вероятность злокачественного новообразования ЩЖ после ТАБ с заключением Bethesda V составляет 50-75% [10], считается, что ПЦПР генетического тестирования должна превышать 75% [6]. В метаанализе, проведенным Sergio Vargas-Salas et al. [6], были рассчитаны чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР в отношении основных молекулярно-генетических тестов. Для Afirma-GEC, ThyroSeq v2, ThyGenX/ThyraMIR и RosettaGX чувствительность составляла 90-95%. В настоящем исследовании этот показатель составил 94,6%. Специфичность для ThyroSeq v2 и ThyGenX/ThyraMIR оказалась 92% и 85% соответственно: эти тесты показали более высокую специфичность, чем RosettaGX (74%) и Afirma-GEC (52%). Специфичность исследуемого молекулярно-генетического классификатора оказалась 87,8%. Диапазон ПЦОР между четырьмя зарубежными тестами составил от 92% до 96% и статистически не различался, в данном исследовании она равнялась 96%. ПЦПР для

Таблица 3

**Сопоставление цитологических, генетических и гистологических заключений**

Категория Bethesda	Доброкачественные образования		Злокачественные образования		Рак ЩЖ, подтвержденный гистологически	Рак ЩЖ, установленный по генетической панели
	ДУ	ФО-БМЗ	ПР	ФО-МЗ		
Bethesda IV (n=77)	5 (6,5%)	51 (66,2%)	6 (7,8%)	15 (19,5%)	18 (23,4%)	21 (27,3%)
Bethesda V (n=51)	5 (9,8%)	11 (21,6%)	33 (64,7%)	2 (3,9%)	32 (62,7%)	35 (68,6%)
Bethesda VI (n=10)	0 (0%)	3 (30%)	7 (70%)	0 (0%)	60 (60%)	70 (70%)

ThyroSeq v2 и ThyGenX/ThyгаMIR показали сопоставимый результат (74–78%), в отличие от Afirma-GEC и RosettaGX, где этот показатель составил 37 и 43% соответственно, что конечно недостаточно для принятия решения об операции. В этом исследовании ПЦПР составила 84,1%, а остаточный риск злокачественности оказался на уровне 2,2%, что вполне допустимо. Таким образом, статистические показатели диагностической ценности теста с использованием представленного в настоящем исследовании молекулярно-генетического классификатора оказались даже выше зарубежных аналогов.

Ретроспективно оценивая результаты проведенного исследования, воздержаться от операций можно было бы у 56 (72,7%) из 77 пациентов с цитологическим заключением Bethesda IV, у 16 (31,4%) из 51 с заключением Bethesda V и у 3 (30%) из 10 пациентов с заключением Bethesda VI.

### Заключение

Представленное молекулярно-генетическое тестирование может с высокой точностью различать злокачественные и доброкачественные узлы щитовидной железы, что позволит повысить качество дооперационной дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы и снизить количество необоснованных операций.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бельцевич ДГ, Ванушко ВЭ, Румянцев ПО, Мельниченко ГА, Кузнецов НС, Абросимов АЮ, Поляков ВГ, Мудунов АМ, Подвизников СО, Рома-

нов ИС, Поляков АП, Слепцов ИВ, Черников РА, Воробьев СЛ, Фадеев ВВ. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. *Эндокрин Хирургия*. 2017;11(1):6-27. [http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR\\_2017\\_1\\_6](http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR_2017_1_6)

2. Ali S, Cibas E, eds. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. New York: Springer; 2018.

3. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007 Oct 25;111(5):306-15. doi: 10.1002/cncr.22955

4. Wormald R, Sheahan P, Rowley S, Rizkalla H, Toner M, Timon C. Hemithyroidectomy for benign thyroid disease: who needs follow-up for hypothyroidism? *Clin Otolaryngol*. 2008 Dec;33(6):587-91. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01794.x

5. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2009 Oct;146(4):554-8; discussion 558-60. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.026

6. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, Domínguez JM, Mena N, Uslar T, Lagos M, Henríquez M, González HE. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar;25(3):R163-R77. doi: 10.1530/ERC-17-0405

7. Duick DS, Klopfer JP, Diggans JC, Friedman L, Kennedy GC, Lanman RB, McIver B. The impact of benign gene expression classifier test results on the endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid*. 2012 Oct;22(10):996-1001. doi: 10.1089/thy.2012.0180

8. Titov SE, Ivanov MK, Karpinskaya EV, Tsivlikova EV, Shevchenko SP, Veryaskina YA, Akhmerova LG, Poloz TL, Klimova OA, Gulyaeva LF, Zhimulev IF, Kolesnikov NN. miRNA profiling, detection of BRAF V600E mutation and RET-PTC1 translocation in patients from Novosibirsk oblast (Russia) with different types of thyroid tumors. *BMC Cancer*. 2016 Mar 9;16:201. doi: 10.1186/s12885-016-2240-2

9. Titov S, Demenkov PS, Lukyanov SA, Sergiyko SV, Katanyan GA, Veryaskina YA, Ivanov MK. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol*. 2020 Mar 25;jclinpath-2020-206445. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206445

10. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1159-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274

### REFERENCES

1. Beltsevich DG, Vanushko VE, Rumiantsev PO, Melnichenko GA, Kuznetsov NS, Abrosimov AYU, Polyakov VG, Mudunov AM, Podvyaznikov SO, Romanov IS, Polyakov AP, Sleptsov IV, Chernikov RA, Vorobyov SL, Fadeyev VV. 2017. Russian clinical practice guidelines for differentiated thyroid cancer diagnosis and treatment. *Endokrin Khirurgiya*. 2017;11(1):6-27. [http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR\\_2017\\_1\\_6](http://vidar.ru/Article.asp?fid=ESR_2017_1_6) (In Russ.)

2. Ali S, Cibas E, eds. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. New York: Springer; 2018.

3. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer*. 2007 Oct 25;111(5):306-15. doi: 10.1002/cncr.22955
4. Wormald R, Sheahan P, Rowley S, Rizkalla H, Toner M, Timon C. Hemithyroidectomy for benign thyroid disease: who needs follow-up for hypothyroidism? *Clin Otolaryngol*. 2008 Dec;33(6):587-91. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01794.x
5. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J, Schaefer S, Sippel RS, Chen H. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery*. 2009 Oct;146(4):554-8; discussion 558-60. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.026
6. Vargas-Salas S, Martínez JR, Urra S, Domínguez JM, Mena N, Uslar T, Lagos M, Henríquez M, González HE. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar;25(3):R163-R77. doi: 10.1530/ERC-17-0405
7. Duick DS, Klopfer JP, Diggans JC, Friedman L, Kennedy GC, Lanman RB, McIver B. The impact of benign gene expression classifier test results on the

- endocrinologist-patient decision to operate on patients with thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytopathology. *Thyroid*. 2012 Oct;22(10):996-1001. doi: 10.1089/thy.2012.0180
8. Titov SE, Ivanov MK, Karpinskaya EV, Tsivlikova EV, Shevchenko SP, Veryaskina YA, Akhmerova LG, Poloz TL, Klimova OA, Gulyaeva LF, Zhimulev IF, Kolesnikov NN. miRNA profiling, detection of BRAF V600E mutation and RET-PTC1 translocation in patients from Novosibirsk oblast (Russia) with different types of thyroid tumors. *BMC Cancer*. 2016 Mar 9;16:201. doi: 10.1186/s12885-016-2240-2
9. Titov S, Demenkov PS, Lukyanov SA, Sergiyko SV, Katanyan GA, Veryaskina YA, Ivanov MK. Preoperative detection of malignancy in fine-needle aspiration cytology (FNAC) smears with indeterminate cytology (Bethesda III, IV) by a combined molecular classifier. *J Clin Pathol*. 2020 Mar 25; jclinpath-2020-206445. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206445
10. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1159-65. doi: 10.1089/thy.2009.0274

#### Адрес для корреспонденции

454092, Российская Федерация,  
г. Челябинск, ул. Воровского, 64,  
Южно-Уральский государственный  
медицинский университет,  
кафедра общей и детской хирургии,  
тел.: +7 950 744-45-95,  
e-mail: 11111@mail.ru,  
Лукьянов Сергей Анатольевич

#### Address for correspondence

454092, Russian Federation,  
Chelyabinsk, Vorovskii str., 64,  
South Ural State Medical University,  
the Department of General  
and Pediatric Surgery,  
tel. +7 950 744-45-95,  
e-mail: 11111@mail.ru,  
Lukyanov Sergey A.

#### Сведения об авторах

Лукьянов Сергей Анатольевич, к.м.н., ассистент, кафедра общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>  
Сергийко Сергей Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей и детской хирургии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>  
Титов Сергей Евгеньевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, Акционерное общество «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-9401-5737>  
Веряскина Юлия Андреевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

#### Information about the authors

Lukyanov Sergey A., PhD, Assistant, the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-5559-9872>  
Sergiyko Sergey V., MD, Associate Professor, Head of the Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, the Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-6694-9030>  
Titov Sergei E., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of the Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology of Siberian Branch of RAS, JSC "Vector-Best", Novosibirsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-9401-5737>  
Veryaskina Yuliya A., PhD, Researcher of the Laboratory of the Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cellular Biology of Siberian Branch of RAS Novosibirsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-3799-9407>

#### Информация о статье

Поступила 3 мая 2019 г.  
Принята в печать 25 мая 2020 г.  
Доступна на сайте 7 июля 2020 г.

#### Article history

Arrived: 03 May 2019  
Accepted for publication: 25 May 2020  
Available online: 7 July 2020